

УДК: 616.575

**Цитогенетический анализ ихтиоза****А.М.Федота<sup>1</sup>, Т.М.Ткачева<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)<sup>2</sup>Харьковский специализированный медико-генетический центр (Харьков, Украина)  
afedota@mail.ru

В статье представлены результаты цитогенетического анализа 25 больных с моногенными дерматозами и их родственников I степени родства. У пациентов с простым и X-сцепленным ихтиозом и у родственников обнаружены гетерохроматиновые полиморфизмы 14ps+, 15ps+, сверхчисленная минихромосома неизвестного происхождения, делеция участка большого плеча Y-хромосомы. Отмечен высокий уровень хромосомной нестабильности (1–17 %). Анализируются причины общей геномной нестабильности больных с различными формами ихтиоза, который можно отнести к моногенным заболеваниям с хромосомной нестабильностью.

**Ключевые слова:** *генодерматозы, ихтиоз, цитогенетический анализ, хромосомная нестабильность.*

**Цитогенетичний аналіз їхтіозу****О.М.Федота, Т.М.Ткачова**

Представлені результати цитогенетичного аналізу 25 хворих на моногенні дерматози та їхніх родичів. У пацієнтів з вульгарним та X-зчепленим їхтіозом знайдено гетерохроматинові поліморфізми 14ps+, 15ps+, надчисельну мініхромосому невідомого походження, делецію частки великого плеча Y-хромосоми та високий рівень хромосомної нестабільності (1–17 %). Аналізуються причини загальної геномної нестабільності хворих з різними формами їхтіозу, який можна віднести до моногенних захворювань з хромосомною нестабільністю.

**Ключові слова:** *генодерматози, їхтіоз, цитогенетичний аналіз, хромосомна нестабільність.*

**Cytogenetic analysis of ichthyosis****А.М.Fedota, Т.М.Tkacheva**

The results of cytogenetic analysis of 25 patients and relatives with monogenic dermatoses are presented. Our studies of patients with ichthyosis vulgaris and X-linked ichthyosis allowed us to identify polymorphisms such as 14ps+, 15ps+, to determine the presence of +mar and gh- and find a high level of chromosome instability (1–17 %). The reasons of total genome instability of patients with different forms of ichthyosis, which is referred to monogenic diseases with chromosome instability, are analyzed.

**Key words:** *genodermatoses, ichthyosis, cytogenetic analysis, chromosome instability.*

**Введение**

К настоящему времени в отечественной литературе широко представлены результаты цитогенетического анализа многочисленных хромосомных синдромов, онкозаболеваний (злокачественной лимфомы человека, миелодиспластического синдрома, хронической миелоидной лейкемии и др.) (Лозинська та ін., 2009; Лук'янова та ін., 2009), однако цитогенетические аспекты моногенных генодерматозов, традиционно считавшихся менделевскими заболеваниями, до сих пор оставались не раскрытыми.

В современных источниках о фенотипических проявлениях хромосомных аномалий различного порядка приведены многочисленные описания поражений кожи у больных, появляющихся в ходе эмбриогенеза, например, обилие невусов, телеангиэктазии, локальная аплазия кожи, птеригиум, гетеротопическое оволосение, а также вследствие эндокринных, нейротрофических и метаболических расстройств, например, ладонно-подошвенный кератоз, ониходистрофии, вялая кожа, гиперэластичная кожа, нарушения пигментации (Суворова, Антоньев, 1977).

Аномалии кожных покровов, наряду с умственной отсталостью, неврологическими расстройствами, врожденными пороками развития, иммунодефицитными состояниями, повышенной склонностью к злокачественным новообразованиям, сопровождают и моногенные заболевания, проявляющиеся хромосомной нестабильностью, характеризующейся увеличением частоты хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов.

К моногенным дефектам с нестабильностью числа хромосом относят синдром Ротмунда-Томсона (OMIM 268400) с дерматомами в виде телеангиэктазии и гиперпигментации кожи различных оттенков, а также мозаичную анеуплоидию с микроцефалией (OMIM 257300).

При моногенных нарушениях с нестабильностью структуры хромосом дерматомы описаны для синдрома Блюма (OMIM 210900) в виде телеангиэктатической эритемы в форме бабочки; синдрома Луи-Бар (OMIM 208900) в виде телеангиэктазий на конъюнктиве, открытых участках тела и слизистых оболочках твердого и мягкого неба; анемии Фанкони – как гиперпигментация кожи в паховой и подмышечной областях; синдрома Вернера (OMIM 277700); синдрома преждевременного старения кожи, в виде преждевременного поседения и облысения, атрофии подкожной жировой клетчатки, склеродермии; синдрома Робертса (OMIM 268300) – как редкие серебристо-белые волосы; синдрома Ниймегена (NBS, OMIM 251260) в виде пятен «кофе с молоком» на коже; порока кератоза Мибелли (OMIM 175800) с множественными или единичными поражениями в виде роговых папул, обнаруживающих периферический рост и превращающихся в бляшки с западающей атрофичной центральной зоной, сероватого цвета, различной величины и очертаний, по периферии окруженных роговым гребнем в виде валика. Отмечены дерматомы в виде избыточной кожи у новорожденных при синдроме Лангера-Гидиона и гипопигментации – при синдроме Прадера-Вилли (Молекулярно-биологические технологии, 2005).

В то же время множество отдельных работ посвящено моногенным дерматозам, с рассмотрением их природы, однако без системного анализа и обобщенного подхода.

Ихтиоз обычный или вульгарный (ichthyosis vulgaris; OMIM 146700), аутосомно-доминантный (Суворова, Антоньев, 1977; Рыжко и др., 2004), с пенетрантностью у гетерозигот более 90% (Presland et al., 2000), обусловлен мутациями в гене филагрина (*FLG*; OMIM 135940), локализованного в регионе 1q21. Вульгарный ихтиоз является одним из наиболее распространенных моногенных заболеваний человека и встречается в различных популяциях с частотой 1:2500–1:5000 (Рыжко и др., 2004; Федота, Козлов, 2005; Наследственные болезни ..., 2002).

В зависимости от степени тяжести заболевания различные авторы выделяют ряд клинических форм, например, ксеродерму, ихтиоз простой, ихтиоз блестящий, или перламутровый, ихтиоз белый, ихтиоз змеевидный (Суворова, Антоньев, 1977; Рыжко и др., 2004). Описанные формы не являются самостоятельными нозологическими единицами и, видимо, могут объясняться вариативностью экспрессивности одного и того же дефектного гена в пределах одной семьи или особенностями фенотипических проявлений внутрилокусной гетерогенности данного гена. Так, в настоящее время описан ряд мутаций в 3 экзоне гена филагрина: у неродственных больных в Ирландии, Шотландии, Германии, США – транзикация 1501C-to-T (R501X) и делеция 2282del4, в Японии – трансверсия 7661C-G (S2554X) и делеция 3321delA (Smith et al., 2006; Palmer et al., 2006; Nomura et al., 2007; Fallon et al., 2009).

Фенотипические характеристики вульгарного ихтиоза в первом приближении близки к описаниям фенотипа при X-сцепленном ихтиозе. X-сцепленный рецессивный ихтиоз (X-linked ichthyosis; OMIM 308100) обусловлен дефицитом стероидной сульфатазы вследствие мутации в гене стероидной сульфатазы (*STS*; OMIM 300747), локализованном в Xp22.3, или делеции *STS* гена или участка X-хромосомы (Рыжко и др., 2004).

Для X-сцепленного ихтиоза характерна существенная внутрилокусная гетерогенность, описан ряд мутаций в гене *STS*: трансверсия 1320T-A (W372R), транзикация 1543G-A (C446Y), 1226C-T (S341L), 1552A-G (H444R), инсерция размером 19 bp от 1477 нуклеотида и трансверсия G-T сплайс-сайта экзон 8/интрон 8 (Alperin, Shapiro, 1997).

Valdes-Flores и соавт. оценили 12 единичных, предположительно, спорадических случаев X-сцепленного ихтиоза у мужчин. Исследование активности стероидной сульфатазы и FISH-гибридизация у матерей показали, что 9 из 12 являлись облигатными гетерозиготами по гену *STS* (Valdes-Flores et al., 2001).

По данным ряда авторов, большинство пациентов с X-сцепленным ихтиозом имеют различного рода делеции X-хромосомы.

Metaxotou и соавторы описали 14-летнего мальчика с ихтиозом, гипогонадизмом и умственной отсталостью, у которого цитогенетическое исследование показало нулисомию по участку Xp22-pter. Мать мальчика была моносомиком по отсутствующему участку Xp (Metaxotou et al., 1983). Ross и соавторы обнаружили у 2 сибсов с X-сцепленным ихтиозом нулисомию по Xpter-Xp22.3, которая явилась следствием транслокации от Xp к Yq: 46, XY,t(x;y)(Xqter-Xp22.3Yq11-Yqter) (Ross et al., 1985).

Ballabio и соавторы, описавшие 2 сибсов с кариотипом 46,XY,der(X)t(X;Y)(p22;q11) с ихтиозом, точечной хондродисплазией и умственной отсталостью, предположили, что X/Y транслокации, возможно, являются результатом рекомбинации между гомологичными регионами, расположенными

на коротком плече X-хромосомы и длинном плече Y-хромосомы. Они отметили, что все случаи X/Y транслокации, включающие ген *STS*, сопровождались ихтиозом, иногда умственной отсталостью и другими аномалиями (Ballabio et al., 1988). Shapiro и соавторы исследовали вероятные точки для идентификации потенциальных последовательностей для внутрихромосомных или межхромосомных негомолотических рекомбинаций. Большинство из них находятся на близком расстоянии от гена *STS* (Shapiro et al., 1989, 1987).

Подобный aberrантный обмен между X и Y хромосомами может объяснять, по предположению исследователей (Shapiro et al., 1987), высокую частоту X-сцепленного ихтиоза, приблизительно 1:5000, во многих популяциях или населенных пунктах.

Интерстициальную делецию в Xp22.3 обнаружили Gohlke и соавторы у больных с ихтиозом, эпилепсией и умственной отсталостью монозиготных близнецов-мужчин (Gohlke et al., 2000) и Lesca и соавторы у 7 мужчин из одной семьи с X-сцепленным рецессивным ихтиозом (Lesca et al., 2005). Две различные делеции по участку Xp, включая *STS*-локус, выявили Cuevas-Covarrubias и Gonzalez-Huerta (2008) среди 80 пациентов с изолированным X-сцепленным ихтиозом и нормальным интеллектом в Мексике (Cuevas-Covarrubias, Gonzalez-Huerta, 2008).

Ихтиоз в сочетании с синдромом Каллмана, точечной хондродисплазией и альбинизмом (contiguous gene syndrome – CGS, синдром сцепленных генов) описан у 9 больных с нулисомией по региону Xp22.3 в результате делеции из 23 обследованных больных ихтиозом мужчин в Тайвани (Hou, 2005) и у мальчика с интерстициальной делецией в Xp22.3 в Италии (Lonardo et al., 2007).

Всесторонний анализ описанных случаев X-сцепленного ихтиоза позволяет заключить, что X-сцепленный ихтиоз, ранее считавшийся классическим моногенным заболеванием, достаточно часто является результатом структурных перестроек хромосом в виде делеций либо транслокаций в результате неточного кроссинговера X/Y.

В связи с этим целью данного исследования стало проведение скрининга соматических клеток больных моногенными дерматозами (различными формами ихтиоза и буллезного эпидермолиза) и их родственников на наличие хромосомных aberrаций и выявление возможных структурных аномалий и хромосомного полиморфизма.

#### **Материалы и методы исследования**

Материалом для цитогенетического исследования послужили лимфоциты образцов периферической крови 25 человек – больных с моногенными генодерматозами: простым и X-сцепленным ихтиозом, простым и дистрофическим буллезным эпидермолизом, находящихся на диспансерном учете в ХОККВД №1 и их родственников I степени родства, составляющих в целом основную группу. От всех больных и/или их родственников было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Процедура получения препаратов метафазных хромосом проводилась по стандартным методикам (Цитогенетичні методи ..., 2003), включая культивирование клеток *in vitro*, приготовление хромосомных препаратов с применением рутинного и дифференциальных (G- и C-) методов окрашивания. Анализ препаратов проводился при помощи микроскопа Axioskop при увеличении  $\times 1000$ . Кариотипирование проводили в соответствии критериям ISCN (2005). Цитогенетический анализ включал подсчет числа aberrантных клеток, хромосом и частоты структурных aberrаций хромосом в метафазных пластинках, характеристику типов aberrаций и маркерных хромосом. Проанализировано не менее 100 метафазных пластинок каждого пациента.

При проведении статистического анализа оценку равенства рядов распределения проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Разница частот различных типов aberrаций оценивалась с помощью преобразования Фишера путём угловой трансформации. Проверку статистических гипотез осуществляли на уровне значимости 0,05 и 0,01 (Armitage, Berry, 1994; Атраментова, Утевська, 2007).

#### **Результаты и обсуждение**

В ходе цитогенетического исследования проведен скрининг культур лимфоцитов периферической крови 25 больных с генодерматозами и их родственников на наличие хромосомных aberrаций. Поскольку данные ряда авторов свидетельствуют о том, что нет различий между полами как по общей частоте хромосомных aberrаций, так и для всех типов aberrаций, а также не выявлено изменения общей частоты хромосомных aberrаций в зависимости от возраста (Бочков и др., 2001), исследуемые лица разного пола и возраста, 10 женщин и 15 мужчин в возрасте от 15 до 55 лет, объединены в одну выборку.

Поскольку в литературе представлены данные о временной и сезонной изменчивости колебаний уровня хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови здоровых

людей, а именно – максимум частоты aberrантных клеток (0,0274) наблюдается в 12–1 и 7–8 месяцах и минимум (0,0136) – в 3–4 и 9–10 месяцах (Чеботарев и др., 2001), заборы образцов крови осуществлялись в течение одного сезона одного года.

Таблица 1.

**Частота клеток с хромосомными aberrациями у больных с генодерматозами и контрольной группы**

| Количество aberrантных метафаз, % | Количество наблюдений, n                            |                           |
|-----------------------------------|---|---------------------------|
|                                   | Больные с генодерматозами и родственники, n=25      | Контрольная группа, n=527 |
| 0                                 | 0   | 160                       |
| 1                                 | 15  | 201                       |
| 2                                 | 5   | 105                       |
| 3                                 | 1   | 44                        |
| 4                                 | 1   | 11                        |
| 5                                 | 0   | 2                         |
| 6                                 | 1   | 3                         |
| 7                                 | 1   | 1                         |
| 17                                | 1   | 0                         |
| Статистики                        | df=8, $\chi^2$ ст.=20,09, $\chi^2$ ф.=38,16, p<0,01 |                           |

Характер рядов распределения частоты aberrаций в группе с генодерматозами и у здоровых лиц показывает статистически значимую разницу ( $p<0,01$ ) – хромосомная нестабильность в клетках больных выше (табл. 1). Полученные результаты сопоставимы с данными цитогенетического анализа больных фактоматозами: синдром Луи-Бар – 16%, болезнь Штурге-Вебера – 10%, синдром Клиппеля-Тренона – 7%, нейрофиброматоз – 6% (Ткачева и др., 2003), в то время как максимальный уровень клеток с хромосомными aberrациями в культуре лимфоцитов человека в норме лежит в пределах от 0 до 3%, в среднем составляет 1,2% (Захарова и др., 1982; Багацкая, 2000; Талько та ін., 2007).

Структура выявленных хромосомных aberrаций у больных простым и X-сцепленным ихтиозом и их родственников была представлена aberrациями хромосомного и хроматидного типа. Среди aberrаций хроматидного типа преобладали одиночные фрагменты, aberrации хромосомного типа составили дицентрические хромосомы, ацентрические кольца, парные фрагменты, терминальные делеции и транслокации. В табл. 2 приведены частоты различных типов aberrаций в выборке больных ихтиозом и их родственников и показатели среднепопуляционной нормы по данным российских и украинских авторов (Бочков и др., 2001; Талько та ін., 2007), рассчитанные как отношение общего числа определенного типа aberrаций к числу проанализированных метафаз. У больных и родственников отмечается статистически значимая более высокая частота ряда aberrаций по сравнению со средненепопуляционными показателями жителей России, что может свидетельствовать о более высокой нестабильности хромосом в основной группе. В то же время не отмечено разницы по сравнению с некоторыми средними показателями жителей Украины.

Нестабильность структуры хромосом при моногенных генодерматозах, не описанная ранее, и механизмы, лежащие в ее основе, очевидно, также взаимосвязаны с дерегуляцией экспрессии генов, и, таким образом, с нарушениями деления и роста, дифференцировки и нормального функционирования клеток. Повышение частоты хромосомных aberrаций при других патологиях исследователи связывают со снижением активности процессов репарации ДНК. Для синдрома Луи-Бар (атаксии-телеангиэктазии), например, описаны мутации в гене *ATM*, *ATA*, *AT1* (OMIM 607585), локализованном в 11q22.3 и контролирующем репарацию ДНК и клеточные циклы (Savitsky et al., 1995). При синдроме Вернера отмечены мутации в гене *WRNIP1* или *WHIP* (OMIM 608196), локализованном в 6p25.2 и кодирующем ядерный белок, связанный с хеликазами, участвующий в поддержании геномной стабильности и в механизмах апоптоза и гомологичный хеликазам, участвующим в процессах репарации и репликации ДНК (Kawabe et al., 2001).

**Таблица 2.**  
**Структура выявленных хромосомных aberrаций у больных ихтиозом и их родственников**

| Показатель           | Кол-во наблюдений, n | Частота в основной группе, % | Среднепопуляционная норма, % (Бочков и др., 2001) | t    | p     | Среднепопуляционная норма, % (Талько та ін., 2007) | t    | p     |
|----------------------|----------------------|------------------------------|---|------|-------|--|------|-------|
| Метафазы             | 2000                 |                              |   |      |       |  |      |       |
| Хроматидные обмены   | 4                    | 0,20                         | 0,052   | 2,24 | <0,05 | -  |      |       |
| Одиночные фрагменты  | 17                   | 0,85                         | -   |      |       | 1,38   | 1,56 | >0,05 |
| Парные фрагменты     | 15                   | 0,75                         | 0,473   | 1,96 | <0,05 | 1,00   | 0,31 | >0,05 |
| Ацентрические кольца | 5                    | 0,25                         | 0,048   | 3,07 | <0,01 |  |      |       |
| Дицентрики           | 2                    | 0,10                         | 0,024   | 1,98 | <0,01 | 0,17   | 0,16 | >0,01 |
| Эндоредупликации     | 2                    | 0,10                         | -   |      |       | -  |      |       |
| Разрыв центромеры    | 5                    | 0,25                         | -   |      |       | -  |      |       |
| Транслокации         | 1                    | 0,05                         | -   |      |       | 0,11   | 0,37 | >0,01 |
| Делеции              | 1                    | 0,05                         | -   |      |       |  |      |       |

Результаты данного исследования можно интерпретировать следующим образом. Обычный ихтиоз, как отмечено выше, обусловлен мутациями в гене филагрина. Филаггрин, главный белковый компонент кератогиалиновых гранул эпидермиса млекопитающих, играет ключевую роль в эпидермальной дифференцировке и поддержании барьерных функций при защите клетки от различных аллергенов и инфекционных агентов. Снижение активности или полное отсутствие филагрина должно снижать толерантность клеток к воздействию, в том числе и мутагенному, агентов различной природы, что в свою очередь может привести к повышению частоты хромосомных aberrаций в клетках. Вероятно, вариабельность активности филагрина у разных больных, вследствие внутрилокусной гетерогенности, может обуславливать степень хромосомной нестабильности в клетках больных вульгарным ихтиозом. И наоборот, частота хромосомных aberrаций в клетках больного будет показателем степени тяжести мутации в гене филагрина. Мутации в гене стероидной сульфатазы (арилсульфатазы С), участвующей в экспрессии и гидролизе ряда 3-бета-гидроксистероидных сульфатов – метаболитических предшественников эстрогенов, андрогенов, холестерина, оказывают влияние на метаболизм и гормональный статус больных X-сцепленным рецессивным ихтиозом, что позволяет провести параллели с общеизвестными данными о выраженном влиянии гормонов, например, кортикостероидов, на митотический цикл клетки, снижение числа клеток, содержащих половой хроматин, структурные изменения хромосом.

Изучение структурных аномалий хромосом выявило у одного пробанда с ихтиозом сверхчисленную минихромосому неизвестного происхождения (рис. 1).

Генеалогический анализ показал отсутствие больных родственников первой степени родства у пробанда. Родители и дочь пробанда ихтиоза не имеют. Клиническая картина демонстрирует симптомы, характерные для аутосомно-доминантного обычного ихтиоза.

У одного из пробандов выявлена делеция гетерохроматинового района большого плеча Y-хромосомы (рис. 2).



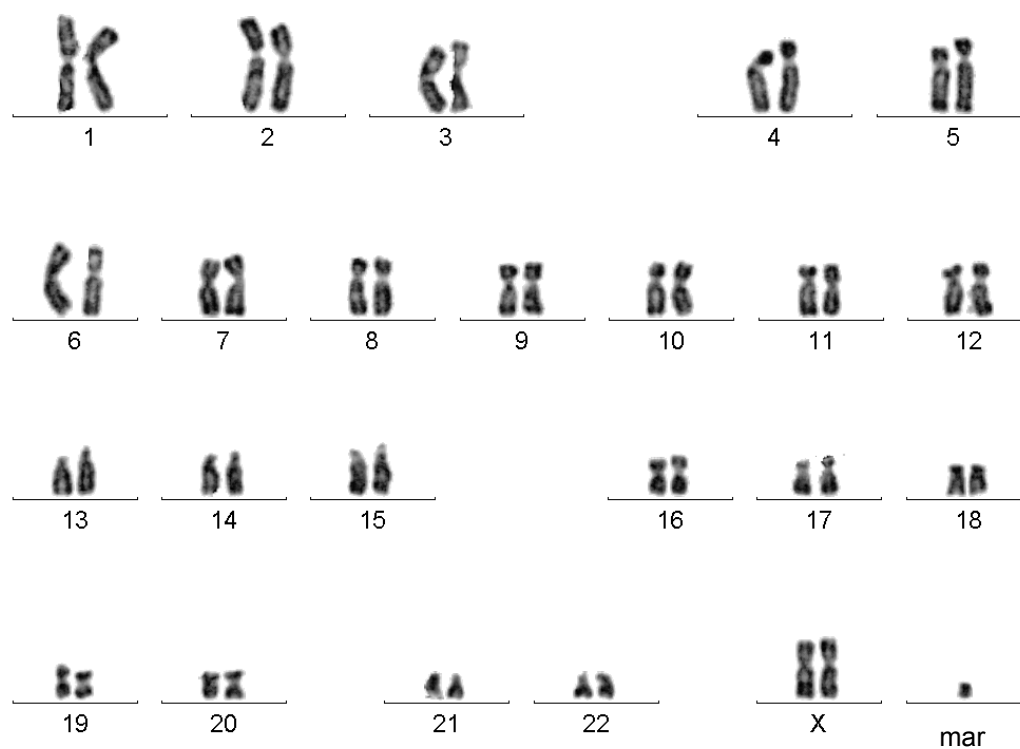


Рис. 1. 47, XX, +mar

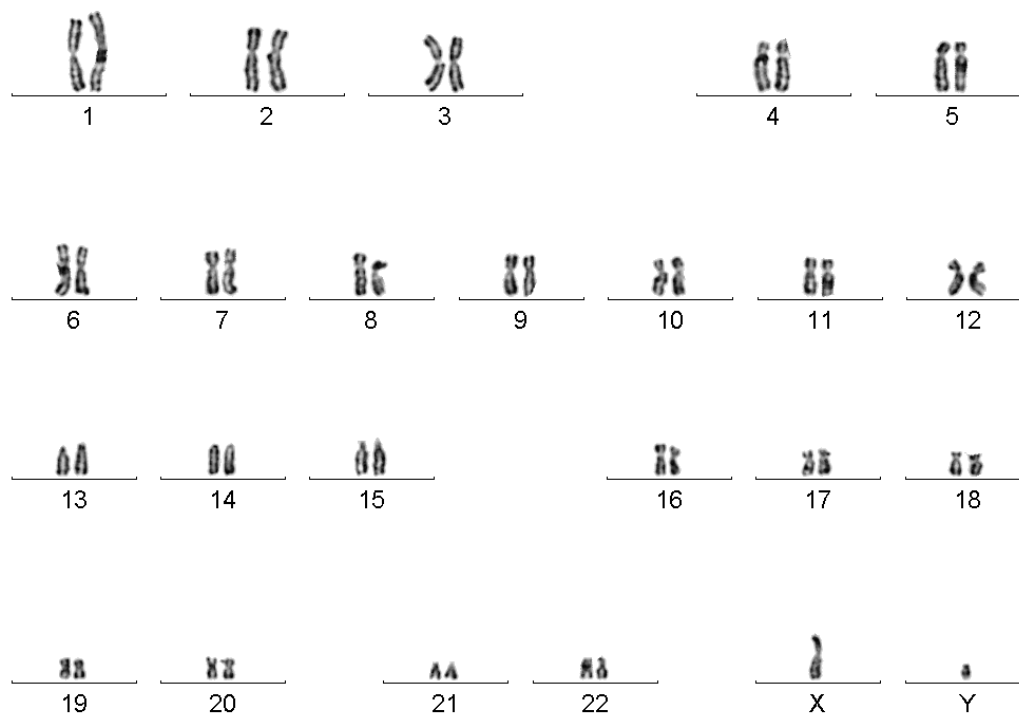


Рис. 2. 46, XY, gh-

В ходе исследования больных ихтиозом выявлено два носителя вариантов полиморфизма гетерохроматиновых районов акроцентрических хромосом 14 и 15. Для одного больного с аутосомно-

доминантным обычным ихтиозом отмечен увеличенный спутник по короткому плечу 15 хромосомы (рис. 3).

У матери (XX, 14 ps+) двух пробандов с X-сцепленным рецессивным ихтиозом выявлен увеличенный спутник по короткому плечу 14 хромосомы.

Увеличение гетерохроматиновых районов отдельных хромосом может быть безопасным до определенного состояния и, в зависимости от генного окружения, может сопровождать патологические процессы, с фенотипическими проявлениями в виде умственной отсталости, спонтанных аборт и других нарушений, хотя взаимосвязь увеличения спутников акроцентрических хромосом с различными патологиями остается малоизученной и требует дальнейших исследований.

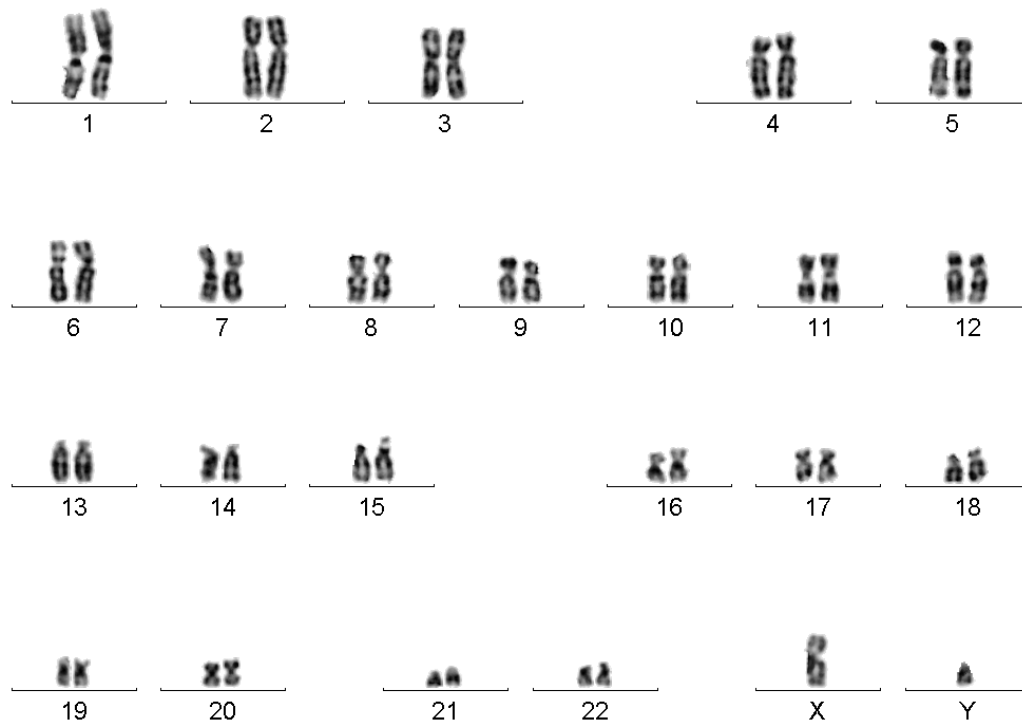


Рис. 3. 46, XY, 15ps+

Известно, однако, что частота гетероморфизма по выявленным особенностям составляет примерно 1:30 человек. Маркерные хромосомы отмечаются при кариотипировании лиц в украинских популяциях с частотой 1 : 500 человек (Ткачева и др., 2003). В общей группе из 25 больных генодерматозами и их родственников всего выявлено 4 случая полиморфизма с увеличенными спутниками по 14 и 15 хромосомам, 1 маркер, 1 делеция участка большого плеча Y-хромосомы, что в совокупности с результатами о хромосомной нестабильности позволяет сделать следующее заключение: мутации генов, определяющих структурные белки клеток, или мутации, вызывающие системные изменения регуляции процессов в клетке и приводящие к нарушению митотической активности клеток, структуры, процесса расхождения хромосом при генодерматозах, могут быть причиной общей геномной нестабильности при рассмотренных моногенных дерматозах, на примере ихтиоза, а больные формируют группу риска по моногенным заболеваниям, проявляющимся хромосомной нестабильностью.

#### Благодарности

Авторы выражают огромную признательность главному врачу ХОККВД №1 проф. П.П.Рыжко и врачу-дерматологу ХОККВД №1, к.м.н. В.М.Воронцову за плодотворное сотрудничество.

#### Список литературы

- Атраментова Л.О., Утевська О.М. Статистичні методи в біології. – Харків, 2007. – 288с.  
Багацкая Н.В. Результаты цитогенетического анализа у мальчиков-подростков с ретардацией полового созревания // Сб. тез II Конгрессу Української асоціації спеціалістів УЗД в перинатології, генетиці та гінекології. – Харків, 2000. – С. 233–234.

- Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., Катосова Л.Д., Платонова В.И. База данных для количественных характеристик частоты хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. – 2001. – Т.37, №4. – С. 549–557.
- Захарова А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И. Хромосомы человека. – М.: Медицина, 1982. – 264с.
- Лозинська М.Р., Виговська Я.І., Томашевська Н.Я. та ін. Особливості спектра цитогенетичних змін при різних варіантах мієлодиспластичного синдрому // Цитология и генетика. – 2009. – №1. – С. 69–77.
- Лук'янова А.С., Пеньковська-Греля Б., Масляк З.В. Комплексні цитогенетичні аномалії при хронічній мієлоїдній лейкемії: опис випадку // Цитология и генетика. – 2009. – №3. – С. 48–54.
- Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Под. ред. В.П.Пузырева, А.Б.Масленникова. – Вып.7. – Новосибирск: Альта Виста, 2005. – 240с.
- Наследственные болезни в популяциях человека / Под. ред. Е.К.Гинтера. – М.: Медицина, 2002. – 340с.
- Рыжко П.П., Федота А.М., Воронцов В.М. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз. – Харьков: Харьков, 2004. – 330с.
- Суворова К.Н., Антоньев А.А. Наследственные дерматозы. – М.: Медицина, 1977. – 232с.
- Талько В.В., Пілінська М.А., Коваленко О.М. та ін. Цитогенетичний ефект в групі осіб з дисліппротеїнеміями, перехворівшими на гостру променеви хворобу внаслідок чорнобильської аварії // 36. наук. праць «Досягнення і проблеми генетики, селекції та біотехнології». – 2007. – Т.1. – С. 525–529.
- Ткачева Т.М., Христич А.В., Озерова Л.С. и др. Роль цитогенетических исследований в дифференциальной диагностике врожденной и наследственной патологии // Ультразвуковая перинатальная диагностика. – 2003. – №16. – С. 82–97.
- Федота А.М., Козлов А.Н. Исследование уровня генетической безопасности городского населения // Цитология и генетика. – 2005. – Т.39, №4. – С. 41–44.
- Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: Метод. реком. – Київ, 2003. – 24с.
- Чеботарев А.Н., Бочков Н.П., Катосова Л.Д., Платонова В.И. Временные колебания спонтанного уровня хромосомных aberrаций в культуре лимфоцитов периферической крови человека // Генетика. – 2001. – Т.37, №6. – С. 848–853.
- Alperin E.S., Shapiro L.J. Characterization of point mutations with X-linked ichthyosis: effects on the structure and function of the steroid sulfatase protein // J. Biol. Chem. – 1997. – №272. – P. 20756–20763.
- Armitage P., Berry G. Statistical methods in medical research. 3<sup>rd</sup> ed. – Blackwell Scientific Publications, 1994. – 620p.
- Ballabio A., Parenti G., Carrozzo R. et al. X/Y translocation in a family with X-linked ichthyosis, chondrodysplasia punctata, and mental retardation: DNA analysis reveals deletion of the steroid sulphatase gene and translocation of its Y pseudogene // Clin. Genet. – 1988. – №34. – P. 31–37.
- Cuevas-Covarrubias S.A., Gonzalez-Huerta L.M. Analysis of the VCX3A, VCX2 and VCX3B genes shows that VCX3A gene deletion is not sufficient to result in mental retardation in X-linked ichthyosis // Brit. J. Derm. – 2008. – №158. – P. 483–486.
- Fallon P.G., Sasaki T., Sandilands A. et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming // Nature Genet. – 2009. – №41. – P. 602–608.
- Gohlke B.C., Haug K., Fukami M. et al. Interstitial deletion in Xp22.3 is associated with X linked ichthyosis, mental retardation, and epilepsy // J. Med. Genet. – 2000. – №37. – P. 600–602.
- Hou J.W. Detection of gene deletions in children with chondrodysplasia punctata, ichthyosis, Kallmann syndrome, and ocular albinism by FISH studies // C. G. Med. J. – 2005. – №28 (9). – P. 643–650.
- ISCN 2005. An international system for human cytogenetic nomenclature / Ed. F.Mitelman. – Basel, 2005. – 128p.
- Kawabe Y., Brnzei D., Hayashi T. et al. A novel protein interacts with the Werner's syndrome gene product physically and functionally // J. Biol. Chem. – 2001. – №276. – P. 20364–20369.
- Lesca G., Sinilnikova O. M., Theuil G. et al. Xp22.3 microdeletion including VCX-A and VCX-B1 genes in an X-linked ichthyosis family: no difference in deletion size for patients with and without mental retardation (Letter) // Clin. Genet. – 2005. – №67. – № 367–368.
- Lonardo F., Parenti G., Luquetti D.V. et al. Contiguous gene syndrome due to an interstitial deletion in Xp22.3 in a boy with ichthyosis, chondrodysplasia punctata, mental retardation and ADHD // Eur. J. Med. Genet. – 2007. – №50 (4). – P. 301–308.
- Metaxotou C., Ikkos D., Panagiotopoulou P. et al. A familial X/Y translocation in a boy with ichthyosis, hypogonadism and mental retardation // Clin. Genet. – 1983. – №24. – P. 380–383.



- Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis // J. Allergy Clin. Immun. – 2007. – №119. – P. 434–440.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nature Genet. – 2006. – №38. – P. 441–446.
- Presland R.B., Boggess D., Lewis S.P., Hull C. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris // J. Invest. Derm. – 2000. – №115. – P. 1072–1081.
- Ross J.B., Allderdice P.W., Shapiro L.J. et al. Familial X-linked ichthyosis, steroid sulfatase deficiency, mental retardation, and nullisomy for Xp22.3-pter // Arch. Derm. – 1985. – №121. – P. 1524–1528.
- Savitsky K., Bar-Shira A., Gilad S. et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase // Science. – 1995. – №23. – P. 1749–1753.
- Shapiro L.J., Yen P., Pomerantz D. et al. Molecular studies of deletions at the human steroid sulfatase locus // Proc. Nat. Acad. Sci. – 1989. – №86. – P. 8477–8481.
- Shapiro L.J., Yen P.H., Marsh B., Mohandas T. Frequent deletions at the steroid sulfatase (STS) locus // Am. J. Hum. Genet. – 1987. – №41. – P.238.
- Smith F.J.D., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // Nature Genet. – 2006. – №38. – P. 337–342.
- Valdes-Flores M., Kofman-Alfaro S.H., Jimenez-Vaca A.L., Cuevas-Covarrubias S.A. Carrier identification by FISH analysis in isolated cases of X-linked ichthyosis // Am. J. Med. Genet. – 2001. – №102. – P. 146–148.

---

**Представлено: Л.В.Беляєвою / Presented by: L.V.Belyayeva**

**Рекомендовано до друку: А.В.Некрасовою / Recommended for publishing by: A.V.Nekrasova**

*Подано до редакції / Received: 10.02.2010.*

© О.М.Федота, Т.М.Ткачова, 2010  
© A.M.Fedota, T.M.Tkacheva, 2010